

Development of New Synthetic Methods using - Chelation of Lewis Acids

著者	大石 健
号	45
学位授与番号	1942
URL	http://hdl.handle.net/10097/38952

氏 名・（本 籍）	おお いし たけし 大 石 健
学 位 の 種 類	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	理 博 第 1 9 4 2 号
学位授与年月日	平 成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科，専 攻	東北大学大学院理学研究科（博士課程）化学専攻
学 位 論 文 題 目	Development of New Synthetic Methods using σ - π Chelation of Lewis Acids (ルイス酸のシグマ-パイキレートを利用する新規合成法の開発)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 山 本 嘉 則 教 授 吉 良 満 夫, 平 間 正 博 助教授 浅 尾 直 樹

論 文 目 次

Introduction

Chapter 1. Chelation Control through the Coordination of Lewis Acids to an Acetylenic π -bond

Chapter 2. σ - π Chelation-Controlled Stereoselective Hydrosilylation of Ketones

Chapter 3. Synthetic Study of Brefeldin using σ - π Chelation-Controlled Method

論 文 内 容 要 旨

序論

ルイス酸を用いるキレート制御法は現代有機化学においてもっとも基礎的で、かつ重要な概念の一つである。一般的に、ルイス酸を用いるキレート制御下での反応は、酸素原子や窒素原子のローンペアとカルボニル基がルイス酸へ配位し、進行することが知られている（式 1）。著者の知る限り、炭素-炭素三重結合のパイ電子をキレート制御の足がかりとして利用した例は全く知られていなかった（式 2）。本研究において著者は、アルキンパイ電子がキレート制御能を有することを初めて明らかにし、アルキニル基を有するアルデヒド化合物の位置、並びに官能基選択的な還元、アリル化反応の開発を行った。また、シグマ-パイキレーションの概念を立体選択的合成反応に適用し、ケトンの立体選択的ヒドロシリル化反応を行った。さらに、立体選択的ヒドロシリル化反応を鍵反応とするブレフェルデインの合成研究を行った。

第 1 章 ルイス酸のアセチレン結合への配位を利用するキレート制御法の開発

ルイス酸を用いるキレート制御法はこれまでも数多くの研究例が報告されているが、それらはいず

れの場合もキレート制御の足がかりとしてヘテロ原子のローンペアーの存在が必須となっている。しかしながら、アルキニル基を分子の適切な位置に配置することによって、ルイス酸がアルキニル基とアルデヒド基の間でキレートを形成しアルデヒド基を選択的に活性化することができた(式3)。オルトアルキニルベンズアルデヒドは塩化ガリウム/水素化トリブチルスズを用いることにより位置選択的に還元され**3**を選択的に与えた(式4)。また、求核剤にアリルトリブチルスズを用いることでアルデヒドの選択的アリル化反応に成功した(式5)。さらに、このキレート制御法は脂肪族アルデヒドにも適用可能であり、**7**、**8**を用いた場合、完全な選択性で**9**を与えた(式6)。

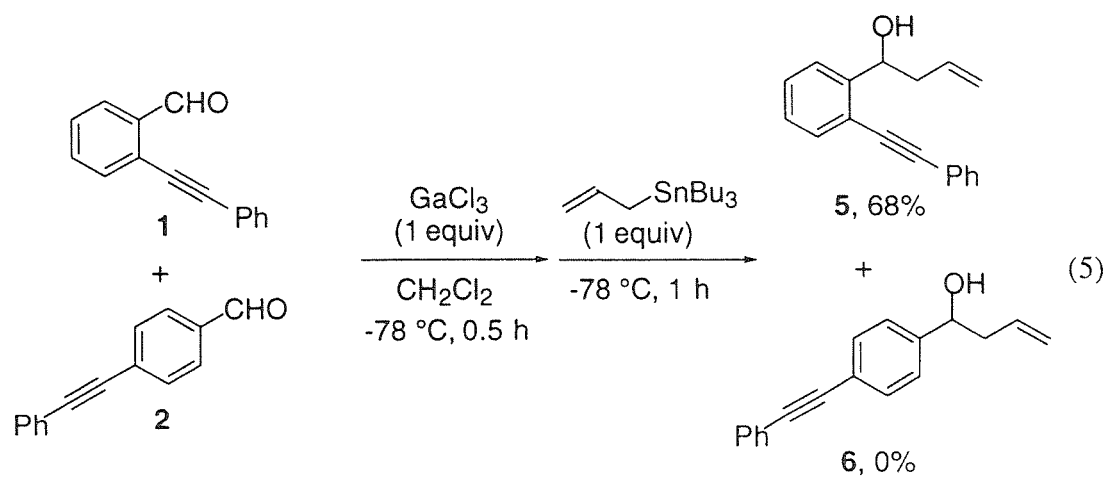
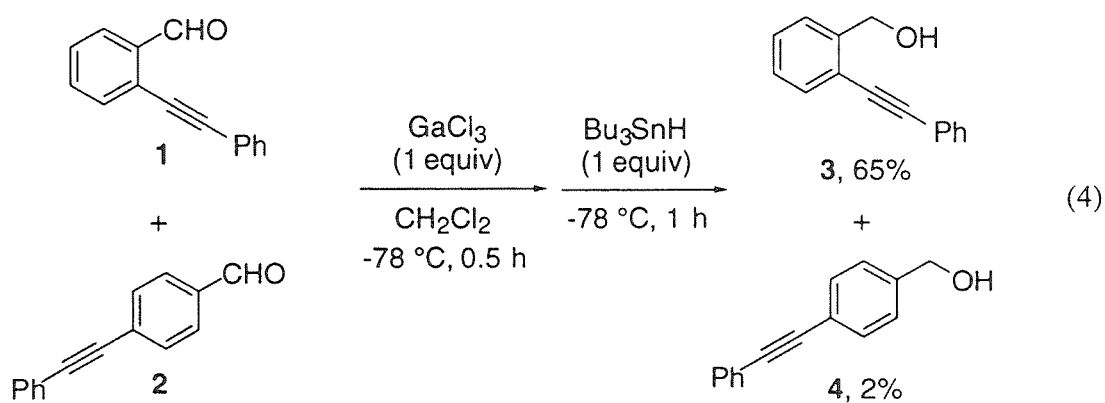
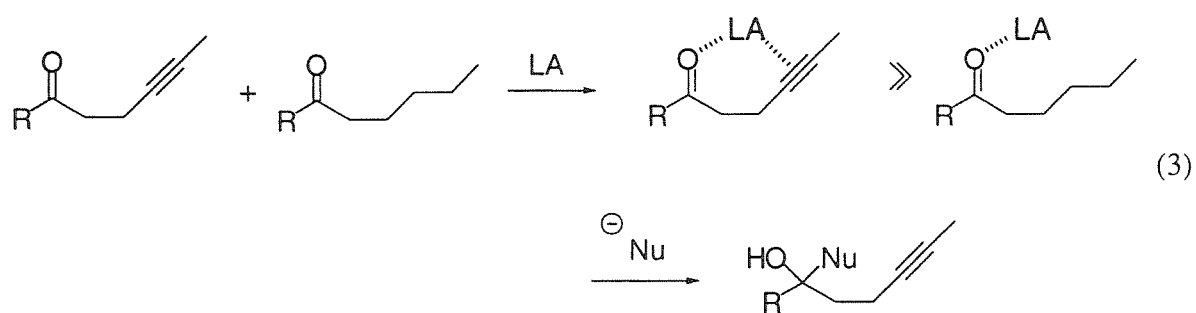
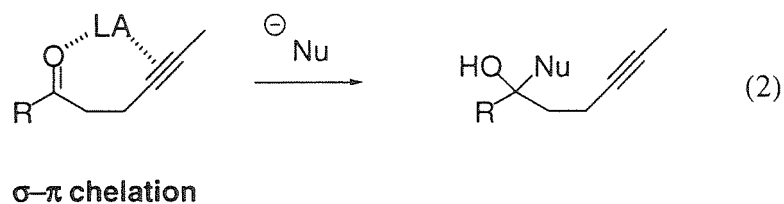
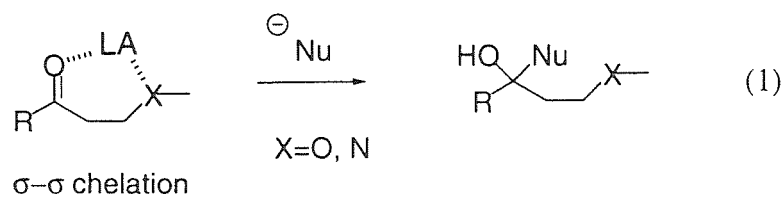
第2章 シグマーパイキレート制御を利用するケトンの立体選択的ヒドロシリル化反応

第1章でも述べたように、著者はアルキンパイ電子がキレート制御能を有することを明らかにし、アルキニル基を有するアルデヒド化合物の位置、並びに官能基選択的な反応の開発に成功した。さらに、このキレート制御法を立体選択的合成反応に適用し、ケトンの立体選択的ヒドロシリル化反応に成功した。すなわち、アルキニル基を有するケトン**11**をトリスペンタフルオロフェニルボラン触媒存在下、トリエチルシランを還元剤として反応を行ったところ、高収率でシリルエーテルが得られ、その立体選択性はシン体が優先的に得られた(式7)。これはアルキニル基のない**13**を用いた場合、全く逆の立体選択性が得られることからアルキニル基のキレート能は明らかである(式8)。また、シグマーパイキレート制御法は脂肪族ケトンにも適用可能であり、*tert*-ブチル基を有する基質では完全な選択性を得ることに成功した。本反応の機構はシリルカチオンを活性種とする仮説に基づく次のように説明できる。アルキニル基を有する**11**に対してシリルカチオンがカルボニル基とアルキニル基のパイ電子の間でキレートを形成する(式9)。そして、ヒドリドがもっとも立体障害の小さな水素側から攻撃することでシン体**12a**を優先的に与えたものと説明される。キレート形成能のない**13**を用いた場合ではシリルカチオンがカルボニル基に配位してFelkin-Anhモデルを経由して進行し、アンチ体**14b**を優先的に与えたと考えられる(式10)。

第3章 シグマーパイキレート制御法を用いるブレフェルディンの合成研究

ブレフェルディンA, Cは*P. brefeldianum*, および*E. brefeldianum*より単離された抗生物質であり、その生理活性は興味深く、現在も活発に合成研究が行われている(図1)。しかし、それらの合成法はいずれの場合もラクトン環構築後、4位の立体化学を制御しており、鎖状で4位の立体化学を制御した例は全く報告されていない。著者は、シグマーパイキレートの概念を鎖状の立体化学の制御に適用し、アルキニルケトンの立体選択的ヒドロシリル化を鍵反応とするブレフェルディンの合成研究を行った。

トランス-アルキニルケトン**15**に対してトリスペンタフルオロフェニルボランを用いる立体選択的ヒドロシリル化反応を行うと、式11のような遷移状態を経由してヒドロシリル化が進行し、望む立体化学を有する生成物**16**が得られることが期待される。しかし、結果は逆の立体を有するヒドロシリル化体を得られてきた(式12)。これはケトンとアルキニル基がトランスに位置しているためにキレートを形成することができずに反応が進行したためと考えられる(図2)。そこで解決法としてケトンとアルキニル基が立体的に近接したシス体**17**を用いることによって望む天然型の立体化学を有するヒドロシリル化体**18**が得られるものと考えられる(式14)。



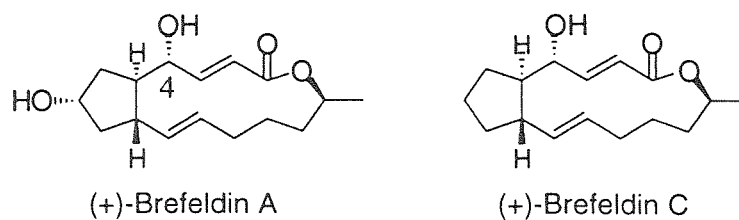
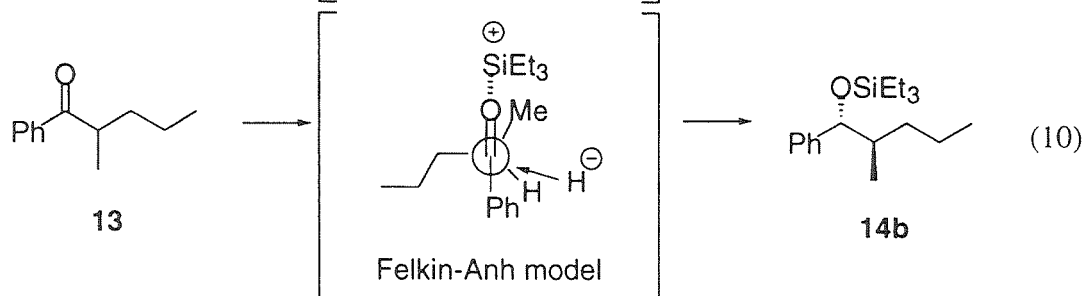
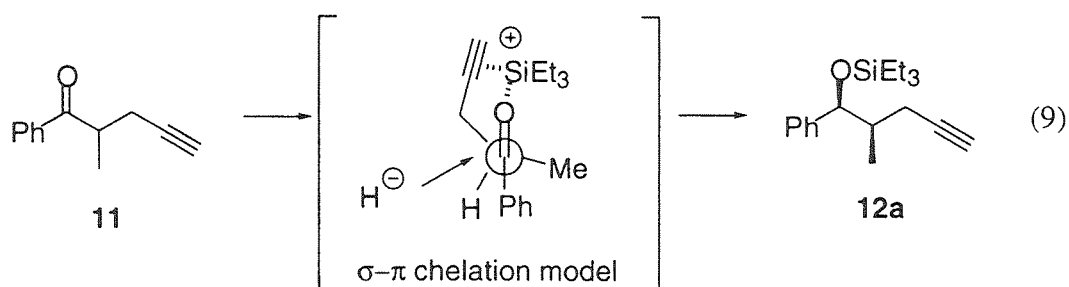
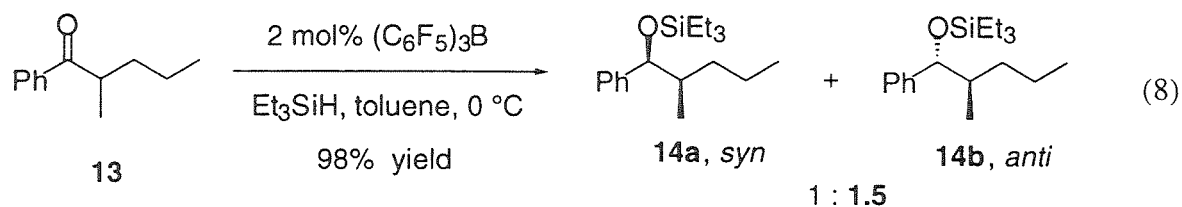
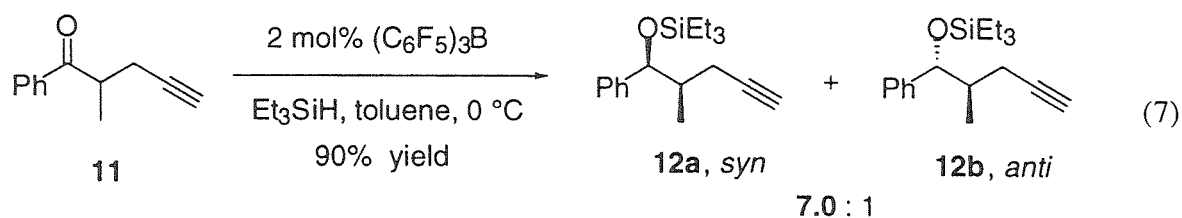
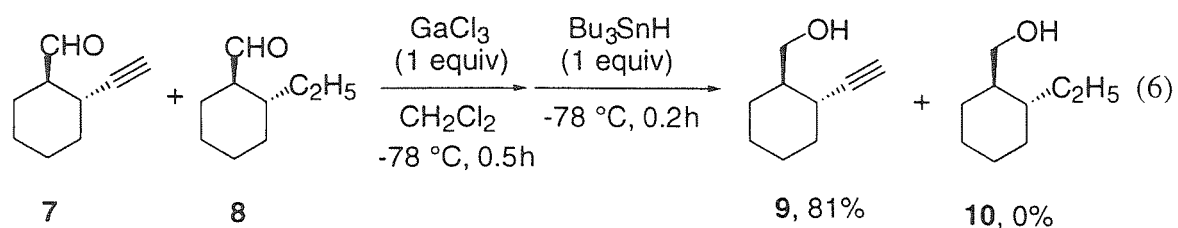


Figure 1

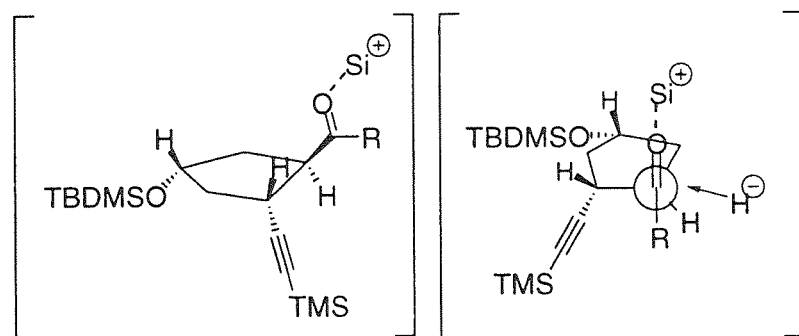
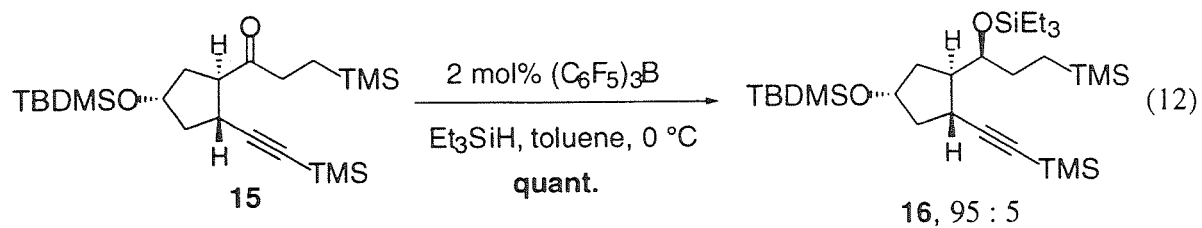
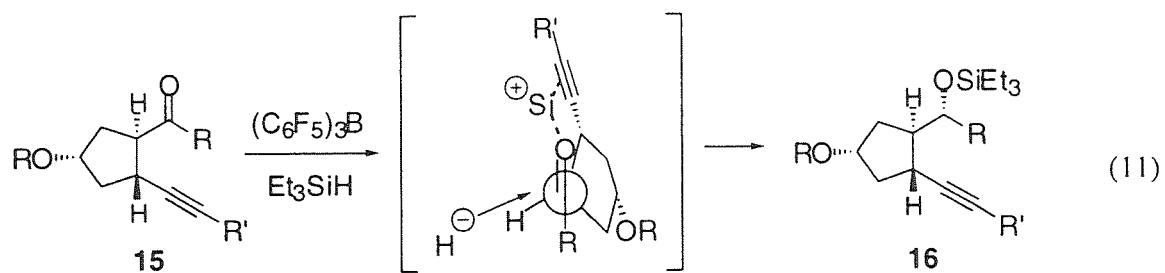
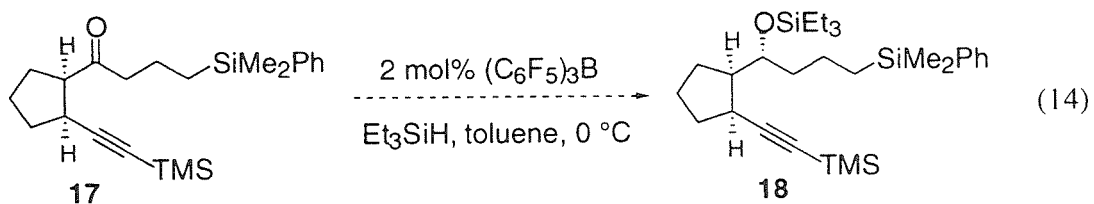
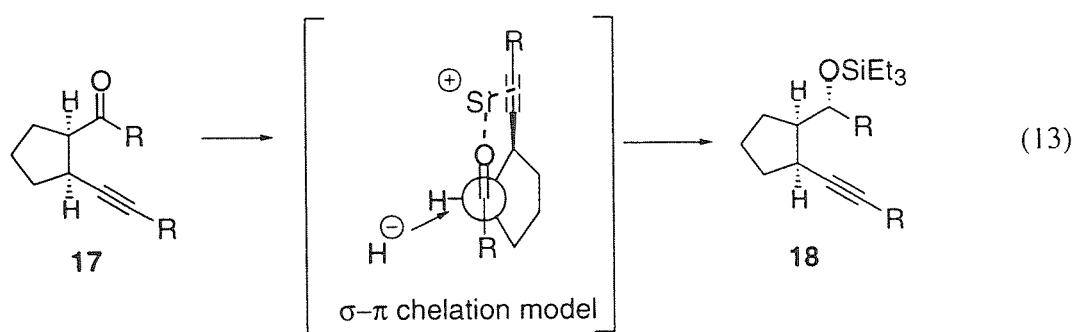


Figure 2



論文審査の結果の要旨

ルイス酸を用いるキレート制御法は現代有機化学においてもっとも基礎的で、かつ重要な概念の一つとなっている。しかし、提出論文中でも言及しているとおり、いずれの場合においても酸素原子のようなヘテロ原子のローンペアーがキレート制御の足がかりとして必須の官能基となっている。もし、ヘテロ原子に代わるキレート制御の基点としてアルキンのパイ電子が利用することができるならば、キレート制御の化学に新たな一面を書き加えることができる。従って、本博士論文の研究テーマである、ルイス酸のシグマ-パイキレートを利用する新規合成法の開発は、有機合成化学的に非常に興味深いものである。

本博士論文に記述された研究では、従来法を用いては達成できないカルボニル基の高選択的な変換反応を行っている。第1章は、アルキニル基を有するアルデヒドの位置並びに官能基選択的付加反応に関する研究である。従来の反応では識別することが困難であったアルデヒドの位置異性体を塩化ガリウムをルイス酸として使用することで容易に識別し、アルデヒド基を選択的に還元、およびアリル化することに成功している。第2章は、アルキニル基を有するケトンの立体選択的ヒドロシリル化反応に関する研究である。トリスペンタフルオロフェニルボランをルイス酸触媒として用いることで、アルキニル基がキレート形成能を有することを明らかにし、従来法では得られない立体化学を有する生成物を得ることに成功している。第3章は、シグマ-パイキレート制御を利用するブレフェルディンの合成に関する研究である。これまでに行われてきたブレフェルディンの合成研究はすべて同じ様なルートで行われている。しかし、シグマ-パイキレート制御の概念を用いることで、ブレフェルディンの合成研究にこれまでとは異なるアプローチの方法を提供している。

以上のように、本博士論文の成果は、有機合成化学における選択的合成方法論に新規な方法を提供し、これまでのキレート制御法に新たな可能性を示していることから、博士論文として適当であると認められ、著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。従って、大石健提出の論文は、博士（理学）の学位論文として合格と認める。